

F. Kuborn

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZU

FRAGEN DER BÄDERHYGIENE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

FELIX KUBORN

aus Düsseldorf



1961

Dekan: Professor Dr. Dr. Lang
Referent: Professor Dr. Dr. Gillissen
Korreferent: Professor Dr. Kliewe
Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 1961



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALT

1. Einleitung und Ziel der Arbeit
2. Die Bedeutung von Salizylsäure und Humussäuren als Badezusatz
(Literarische Übersicht)
3. Zur Chemie und Physiologie der Nebennierenrindenhormone und der Hypophysenhormone

Eigene Untersuchungen

4. Material und Methoden
 - a. Untersuchungen des Transformationsbildes im äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde
 - b. Erfassung von Veränderungen im Ovarialfollikel infantiler Mäuse
5. Besprechung der Ergebnisse
 - a. Die Veränderungen des Transformationsbildes im Nebennierenrindengebiet
 - b. Die Veränderungen bei Reifungsvorgängen im Ovarialfollikel
6. Zusammenfassung
 - a. Das Transformationsbild der Nebennierenrinde nach Bäderbehandlung
 - b. Die Reifungsvorgänge im Ovarialfollikel infantiler Mäuse nach Bäderbehandlung
7. Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0062

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Über Bäderwirkungen, speziell über die Bedeutung von salizylierten Humus-säuren als Badezusatz, gibt es eine umfangreiche Literatur. Im wesentlichen wurde dabei auf den klinischen Effekt bei der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingegangen. Darüber hinaus versuchte man, diese Wirkung zu erklären, indem man die Corticoidausscheidung dem Badeeffekt parallel setzte. Die klinischen Erhebungen konnten zwangsläufig nicht immer übereinstimmende Resultate bringen, da eine einheitliche Ausrichtung der Versuchsbedingungen nicht möglich war. Es erschien daher wünschenswert, im Tierversuch eine derartige Bäderwirkung zu objektivieren. Aus diesen Überlegungen heraus wurde der Einfluß einer Bädertherapie auf das Transformationsbild der Zellkerne im äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde (NNR) untersucht.

Diese Versuche basieren auf der Feststellung, daß das Transformationsbild, d.h. die morphologische Veränderung der NNR-Zellen im äußeren Fasciculatagebiet, nach den Untersuchungen von GILLISSEN und MERSCHKÖTTER ein Ausdruck ihrer Funktion ist. Eine Vergrößerung der Kernvolumina bedeutet hiernach, sofern dies über die Norm geschieht, eine vermehrte Ausschüttung von Corticoiden. Eine Verkleinerung unter die Norm bedeutet eine verminderte Produktion. Für die Auswertung der Ergebnisse ist wichtig, daß die pro Tier erhaltenen Summenvolumina eines gemessenen Zellkernkollektivs nicht alleine ausschlaggebend sind. Wichtiger für die Darstellung einer Veränderung des Transformationsbildes ist die Aufstellung einer Verteilungskurve. Verschiebt sich durch therapeutische Maßnahmen die Gesamtfläche der Verteilungskurve mit einem neuen Maximum nach rechts, so handelt es sich um eine sogenannte Rechtsverschiebung, d.h. um eine echte Zunahme der Kernvolumina. Man bezeichnet dies als eine progressive Transformation. Wenn sich die Gesamtfläche der Verteilungskurve mit ihrem neuen Maximum nach links verschiebt, also eine Abnahme der Kernvolumina vorliegt, sprechen wir von einer regressiven Transformation. Dies kann für eine verminderte Produktion von Corticoiden angesehen werden.

2. DIE BEDEUTUNG VON SALIZYLSÄURE UND HUMUSSÄUREN ALS BADEZUSATZ (Literarische Übersicht)

Auf die Bedeutung einer Bäderbehandlung mit salizylierten Humussäuren für die Therapie rheumatischer Erkrankungen wurde verschiedentlich hingewiesen.

MUNTER, S. (1930), HORWITZ, E. (1931), SCHÄFER, O. und SCHÄFER, H. O. (1932), HELMREICH, W. (1933), KÜNZLER, F. L. (1959) und andere. Der Nachweis, daß Salizylsäure durch die Haut aufgenommen und resorbiert werden kann, ist schon frühzeitig erbracht worden (MÜLLER, R. 1932).

NOTHMANN, W. und WOLFF, M. (1933) wiesen nach, daß die im Harn ausgeschiedene Menge von freier Salizylsäure bei Verwendung von Salhumin als Salbe bis zu 20% der im Salhumin enthaltenen freien Salizylsäure betragen kann und daß die optimale Resorption durch Einreiben der Salbe im Anschluß an ein warmes Bad erfolgt. HILLER, E. (1952) empfiehlt einen wiederholten, milden Reiz, wie ihn die Anwendung des Salhumins als Badezusatz bietet, um auf diesem Wege über eine Aktivierung des Hypophysenzwischenhirnsystems eine vermehrte Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) zu erreichen, welches wieder eine gesteigerte Aktivität der NNR bedingt. Auf Grund eingehender Untersuchungen zeigte er, daß sich als Ausdruck einer gelungenen Stimulierung eine vermehrte NNR-Hormon-Ausschüttung im 24-Stundenharn finden läßt. BOHNENKAMP, H. fand nach Verabreichung von Bädern mit Zusatz salizylierter Humussäuren eine Ausscheidung bis zu 180 mg in 24 Stunden, nachdem er die bis dahin als alleinige Resorptionsstellen angesehenen Schleimhautpartien mit einem Fettüberzug abgeschlossen hatte.

PEEMÖLLER, F. und LUND, O. (1935) sprechen den Humussäuren im Salhuminbad eine hautauflockernde Eigenschaft zu, durch welche andere, noch beigefügte Mittel leichter resorbiert werden könnten.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß es sich bei einer Bäderwirkung nicht nur alleine um einen Temperaturreiz handeln kann, wenngleich auch dieser Punkt, ebenso wie die nicht zu unterschätzende Placebowirkung, die letztlich jeder Anwendung von Medikamenten zukommen kann, nicht völlig außer acht gelassen werden darf.

Um die Wirkungsweise solcher Bäder näher zu umreißen und ihre gute therapeutische Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen besser erklären zu können, untersuchte HILLER, E. (1954) die Veränderung der Corticoidausscheidung im Verlauf einer Bäderbehandlung. Bei 25 Patienten, darunter 19 Frauen, beobachtete er in 15 Fällen einen Anstieg der Gesamtcorticoide von 30

bis 100% gegenüber den Ausgangswerten. Er glaubt, diese Vermehrung der Corticoidausscheidung auf die Cortisonfraktion zurückführen zu können, ohne dies allerdings zu belegen. Die Untersuchung der ausgeschiedenen C-17-Ketosteroide, die sich hauptsächlich aus der Androsteron-, Dehydroandrosteron- und Ätiocholanolonfraktion zusammensetzen und bei Frauen Derivate von Rindenhormon alleine darstellen, ergab nach einem einmaligen Bad bei 12 Personen (darunter 11 Frauen) in 5 Fällen den erwarteten Anstieg, in 4 Fällen ein Absinken der Werte und in drei Fällen eine Konstanz der Ausgangswerte. Dieses Ergebnis ist nicht weiter verwunderlich, weil in der Ausschüttung der C-17-Ketosteroide eine ziemlich große Streubreite physiologisch ist. Eine sicherere Wirkung dürfte nur dann zu erwarten sein, wenn die Bäder über einen längeren Zeitraum angewandt werden, nicht aber durch eine einmalige Verabfolgung. Bei den gleichen Personen ergab sich hinsichtlich der Corticoidausschüttung im Verlaufe einer Badekur von insgesamt 179 Bädern 29 mal eine Steigerung über die Norm.

In ähnlicher Weise beobachtete SPIEGELHOFF, B. (1953) nach Salhuminbädern bei der Hälfte der Patienten einen Anstieg der Corticoidausschüttung.

FELLINGER, K. und SCHMID, J. (1953) verglichen die fraktionierten Ketosteroiddiagramme von Patienten, die Salhuminbäder genommen hatten, mit solchen, bei denen es sich nur um indifferente Warmwasserbäder gehandelt hatte. Bei den differenten Bädern fanden sie einen ähnlichen Anstieg der Androsteron-, Dehydroandrosteron- und Ätiocholanolonfraktion, wie er beim Polyarthritiker nach Infusion von ACTH gefunden wird. Bei indifferenten Bädern dagegen ließ sich kaum eine Veränderung nachweisen. Die beiden Autoren zeigten in einem großen klinischen Experiment, daß für eine anhaltende Besserung der Gelenkbeschwerden bei einer kombinierten Cortison-Bäderkur wesentlich weniger ACTH und Cortison benötigt werden. Diesen Effekt allerdings schreiben sie weniger einer gesteigerten NNR-Funktion zu. Sie sehen vielmehr in der Bäderwirkung zusätzlich noch eine Sensibilisierung des Gewebes gegenüber den Corticoiden. Dieser Gedanke erscheint naheliegend, wenn man bei den rheumatischen Erkrankungen die benötigten Dosen von ACTH und Cortison denen gegenüberstellt, die beispielsweise zur Behandlung des Morbus Addison verwendet werden. FELLINGER und SCHMID vermuten, daß diese Gewebssensibilisierung durch eine Verschiebung der Gleichgewichtslage des vegetativen Systems bedingt sein könnte, da alle diese differenten Bäder nach einer vorübergehenden Sympaticotonie eine starke und anhaltende Vagotonie bedingen.

Der Hinweis der beiden letztgenannten Autoren auf eine anhaltende Vago-

tonie nach anfänglicher Sympathicotonie bei allen differenten Bädern, die unterschiedliche Änderung der Corticoidausscheidung nach Bäderbehandlung sowie die Feststellung einer erhöhten Ausschüttung nach Gaben von Sympathicomimetica bzw. einer verminderten Ausschüttung nach Gaben von Vagomimetica waren der Anlaß, tierexperimentell den Einfluß salizylierter Huminsäuren als Badezusatz auf das Transformationsbild im äußeren Fasciculatagebiet der NNR zu untersuchen.

Ausgangspunkt war die Beobachtung, daß Ephetonin - ähnlich wie bei Infektionen - zu einer primären, progressiven Transformation (TONUTTI), einer Kernvolumenvergrößerung über die Norm im äußeren Fasciculatagebiet der NNR führt, die bei protrahierter Medikation in eine gegenregulatorische, regressive Transformation umschlägt (GILLISSEN). Genau das Gegenteil ist der Fall nach Verabreichung von Prostigmin. Parallel mit diesen Veränderungen des Transformationsbildes geht eine Zu- bzw. Abnahme der Ausscheidung von C-17-Ketosteroiden einher (GILLISSEN und MERSCHKÖTTER 1953), so daß eine Beziehung zwischen dem Transformationsbild, einer morphologischen Größe, und der Funktion angenommen werden kann.

Im Hinblick auf die Anwendung salizylierter Huminsäuren in Form von Sitzbädern, besonders bei Unterleiberkrankungen von Frauen, sollte weiterhin im Tierversuch festgestellt werden, ob durch die Anwendung solcher Bäder morphologische Veränderungen an den Ovarien zu beobachten sind. Diese Beobachtungen erschienen auch insofern von Interesse, als in dem heißen Sommer 1959 am hiesigen Hygieneinstitut beobachtet worden war, daß bei der Durchführung der Aschheim-Zondek'schen Reaktion mit infantilen Mäusen bei einer Reihe von Tieren Ansätze einer Follikelreifung festzustellen waren, und zwar auch dann, wenn das Untersuchungsmaterial von nicht graviden Frauen stammte. Dieses bei der histologischen Untersuchung auffällige Bild war weniger deutlich bei der makroskopischen Beurteilung der Ovarien während der Sektion der Tiere. Hinweise in der Literatur finden sich darüber keine.

3. ZUR CHEMIE UND PHYSIOLOGIE DER NEBENNIERENRINDEN- UND HYPOPHYSENHORMONE (Kurzer Überblick)

Bereits 1926 entdeckte P. E. SMITH, daß ein Zusammenhang zwischen NNR und Hypophyse besteht. Es handelt sich hierbei um das ACTH, einem in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildeten Polypeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 20 000. Sinkt der Blutspiegel der NNR-Hormone, so erfolgt eine erhöhte Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse und somit eine Stimulierung der NNR. Andererseits wirken die NNR-Hormone rückwirkend hemmend auf die Hypophyse. Die Stimulierung der NNR führt in erster Linie zu einer Steigerung der Glucocorticoid- und 17-Ketosteroidausschüttung. Durch eine von SELYE als Faktor x bezeichnete Substanz, welche sich in den ungereinigten Hormonfraktionen der Hypophyse befindet, wird ACTH mineralocorticotrop gemacht und führt so auch zu einer vermehrten Produktion von Mineralocorticoiden. Die wirksamen Hormone der NNR werden nach ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer Stoffwechselwirkung in drei Gruppen eingeteilt (zit. BÖCKER-RIESE):

1. Die Mineralocorticoide (11-Desoxycorticosteroide). Die Hormone dieser Gruppe üben in erster Linie eine Wirkung auf den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers aus. Zu ihnen gehören das 11-Desoxy-17-hydrocorticosteron (Compound S) und das Desoxycorticosteron.
2. Die Glucocorticoide (11-Oxycorticosteroide). Sie unterscheiden sich von der vorhergehenden Gruppe durch ein Sauerstoffatom am Kohlenstoffatom 11 des Grundgerüsts. Hierher gehören das Corticosteron (Compound B), das 11-Dehydro-17-oxycorticosteron (Compound E, Cortison), das 17-Oxycorticosteron (Compound F) und das 11-Dehydrocorticosteron (Compound A). Sie beeinflussen vornehmlich den Kohlehydrat- und Stickstoffhaushalt.
3. Die androgenen NNR-Hormone (17-Ketosteroide). Sie stellen Hormone mit männlicher Keimdrüsenwirkung dar. Ihre Bildung in den Nebennieren ist aus dem Vorkommen virilisierender Rindenhormone seit langem bekannt. Bei Männern werden diese Hormone etwa zu einem Drittel in den Testes gebildet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4. Material und Methoden

A. Untersuchung des Transformationsbildes im äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde

Als Badezusatz wurden salizylierte Humussäuren verwendet. Diese wurden in Form des Präparates "Salhumin-Sitzbad" ^{†)} von der Firma Bastian, München, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Als Versuchstiere dienten männliche Meerschweinchen. Das Gewicht der Tiere betrug 250 g. Diese Tiere wurden zur Gewöhnung an die während des Versuches herrschenden Umweltbedingungen in entsprechende Gruppen getrennt und vor Versuchsbeginn 4 Tage lang in großen Töpfen gehalten. Die Ernährung war einheitlich. Täglich wurde einmal mit Heu, Hafer und Rüben gefüttert. Am Morgen des fünften Tages begannen die Versuche. Zur Erfassung von Regulation und Gegenregulation wurde ein Kurzzeit- und ein Langzeitversuch angesetzt.

a. Kurzzeitversuch

Die Tiere wurden in drei Gruppen getrennt. Die Tiere der Gruppe 1 (5 Tiere) wurden einmal 20 Minuten lang in Wasser von 35° C ohne irgendwelche Badezusätze gebadet. Die Tiere der Gruppe 2 (4 Tiere) wurden unter gleichen Bedingungen ebenso lange gebadet, jedoch enthielt das Wasser als Zusatz Salhumin in einer Konzentration von 0,5 g/l, was einer Konzentration von 2 Beuteln Salhumin auf 50 Liter Wasser entspricht. Die Tiere der Gruppe 3 wurden in gleicher Weise behandelt, nur enthielt das Wasser die dreifache Konzentration des Badezusatzes der Gruppe 2.

b. Langzeitversuch

Der Langzeitversuch unterscheidet sich bei sonst gleichen Bedingungen und gleichen Badezusatzkonzentrationen von dem Kurzzeitversuch nur dadurch, daß die Tiere 4 Tage lang täglich zweimal gebadet wurden.

Nach jedem Bad wurden die Tiere mit einem weichen Wolltuch abgetrocknet.

In beiden, dem Kurzzeit- und dem Langzeitversuch, wurden die Tiere

^{†)} "Salhumin" (Fa. Bastian, München) besteht nach Angabe der Herstellerfirma aus salizylierten Huminsäuren, freier Salizylsäure und Natriumsulfat.

24 Stunden nach dem letzten Bade durch Kopfschlag getötet und entblutet. Die Nebennieren wurden in folgender Weise histologisch aufgearbeitet, wobei die einzelnen Zeiten sehr genau eingehalten wurden:

6 Stunden Bouin'sche Lösung

15 Stunden Alkohol 80%

10 Stunden Alkohol 96%

16 Stunden Alkohol 100%

4 Stunden Methylbenzoat 1

3 Stunden Methylbenzoat 2

13 Stunden Methylbenzoat 3

3 mal 20 Minuten Benzol

Einbettung in Paraffin

Färbung mit Hämatoxylin-Eosin

Von den angefertigten Schnitten wurden pro Tier 200 Zellkerne aus dem Bereich des äußeren Fasciculatagebietes gemessen und das Volumen errechnet. Da es bei den zu erwartenden nur sehr geringen Differenzen leicht zu einer subjektiven Beeinflussung kommen kann, waren die Nummern der Präparate und somit auch die Art des Versuches nicht bekannt. Wir hielten uns dabei an einen nur etwa 100μ breiten Streifen entlang der Zona glomerulosa. Veranlaßt haben uns dazu die Untersuchungen von B. BÖCKER-RIESE, welcher feststellte, daß sich Erscheinungen einer regressiven Transformation in diesem schmalen Bereich am exaktesten erfassen lassen.

Die Messungen führten wir durch mit einem Schraubenmikrometer-Okular (Fabrikat Leitz), welches eine zehnfache periplanatische Optik besaß mit einer 1,25-fachen Eigenvergrößerung in der eigentlichen Meßeinrichtung. Die verstellbare Augenlinse wurde beim Messen auf die Strichplatte im Okular scharfgestellt. Den Strichabstand auf der Strichplatte konnte man in $1/100$ einteilen. Hierzu diente ein beweglicher Faden im Okular, den man mittels einer Mikrometerschraube bewegen konnte. Vor jeder Messung wurde das Okular durch den Ausziehtubus derart geeicht, daß sich die Striche der Strichplatte des Okulars mit denen der Strichplatte eines Objektmikrometers genau zur Deckung bringen ließen. Der Abstand zwischen zwei Strichen betrug 4μ . Die Gesamtvergrößerung betrug $1250\times$. Als Objektiv wurde eine homogene Ölimmersion $100 : 1 \text{ nA} = 1,30$ verwendet.

Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse durch die Verteilungskurven (Abb. 1 u. 2) faßten wir pro Kollektiv jeweils Kerngrößen von $20\mu^3$ zusammen. Auf der Ordinate gaben wir die sich aus der Summe der bei allen Tieren eines Kollektivs ergebende prozentuale Häufigkeit der Kerne an, auf der

Abszisse das jeweils dazugehörige Kernvolumen in μ^3 .

B. Erfassung von Veränderungen im Ovarialfollikel infantiler Mäuse

Infantile weibliche Mäuse mit einem Gewicht von 6-8 g wurden gebadet:

- 10 Tiere bei 15° Celsius
- 10 Tiere bei 20° Celsius
- 10 Tiere bei 25° Celsius
- 10 Tiere bei 30° Celsius
- 10 Tiere bei 35° Celsius

Die Tiere wurden 4 Tage lang täglich 2mal 20 Minuten lang in Wasser ohne Badezusatz gebadet und anschließend jeweils einzeln mit einem weichen Wolltuch abgetrocknet. Sie wurden 100 Stunden nach Versuchsbeginn - entsprechend der Versuchsdauer einer Aschheim-Zondek-Reaktion - durch Gas getötet und die Ovarien makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

Die Beurteilung der Follikel erfolgte nach drei Kriterien:

1. Follikelvergrößerung
2. Vorhandensein von "Kernschutt" im Follikelzentrum
3. Hohlraumbildung

Als zahlenmäßiger Ausdruck für die beobachteten Veränderungen wurden folgende Bezeichnungen verwendet:

Follikelvergrößerung	=	0	=	0
"Kernschutt"	=	(+)	=	0,5
Hohlraumbildung	=	+	=	1

Aus den auf ganze Zahlen abgerundeten Quersummen wurde pro Tier das arithmetische Mittel der einzelnen Kollektive errechnet.

Bei einer Badetemperatur von 15° C ging die Hälfte der Tiere ein. Dies geschah schon bei den ersten beiden Bädern. Sie zeigten Lähmungserscheinungen und konnten sich nicht mehr über Wasser halten. Die noch verbliebenen Tiere überstanden die folgenden Badeprozeduren relativ gut, konnten aber wegen ihrer geringen Anzahl nicht mehr für den Versuch verwertet werden. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 wiedergegeben.

Die Tiere von zwei weiteren Versuchsserien wurden in der Weise behandelt, daß die Lufttemperatur bei der einen Gruppe 30° C und bei der anderen 15° C betrug. Sie wurden nach folgendem Schema gebadet:

1. Versuchsserie: Umwelttemperatur 30° C (Brutschrank)

- 8 Tiere wurden zur Kontrolle nicht gebadet
- 8 Tiere Wassertemperatur 30° C ohne Badezusatz
- 8 Tiere Wassertemperatur 30° C mit Badezusatz
- 8 Tiere Wassertemperatur 22° C ohne Badezusatz
- 8 Tiere Wassertemperatur 22° C mit Badezusatz

2. Versuchsserie: Umwelttemperatur 15° C (13-17° C)

- 8 Tiere wurden zur Kontrolle nicht gebadet
- 8 Tiere Wassertemperatur 30° C ohne Badezusatz
- 8 Tiere Wassertemperatur 30° C mit Badezusatz
- 8 Tiere Wassertemperatur 22° C ohne Badezusatz
- 8 Tiere Wassertemperatur 22° C mit Badezusatz

Der Badezusatz bestand aus "Salhumin-Sitzbad" in einer Konzentration von 1,5 g/l Wasser.

Damit war im Hinblick auf die Außentemperatur eine verschiedene Ausgangslage geschaffen worden. Auch diese Tiere wurden 4 Tage lang täglich zweimal 20 Minuten gebadet und 100 Stunden nach Versuchsbeginn untersucht. Die Beurteilung der Follikel geschah in der gleichen Weise wie bei den vorausgegangenen Untersuchungen. Die Ergebnisse sind in Tab.3 wiedergegeben.

5. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

a. Die Veränderungen des Transformationsbildes im Nebennierenrindengebiet

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse dieser Versuche wiedergegeben.

Tabelle 1: Ergebnisse der Kernmessungen

Versuch	Tier Nr.	Summenvolumen für 200 Kerne pro Tier in μ^3	Mittleres Summenvolumen in μ^3
<u>Kurzzeitversuch</u>	1	46633	
Kontrolle ohne	2	46550	
Badezusatz	3	43257	
	4	44906	
	5	47854	45841
Badezusatz	6	45961	
0,5 g / l	7	42900	
	8	45229	
	9	44518	44652
Badezusatz	10	42388	
1,5 g / l	11	41627	
	12	45935	
	13	38678	42154
<u>Langzeitversuch</u>	14	48782	
Kontrolle ohne	15	38983	
Badezusatz	16	36731	
	17	53120	
	18	46230	44769
Badezusatz	19	53429	
0,5 g / l	20	51859	
	21	53518	
	22	51374	52545
Badezusatz	23	48806	
1,5 g / l	24	52047	
	25	47770	
	26	53843	50615

Abb. 1

Verteilungskurve der Kernvolumina

Kurzzeitversuch

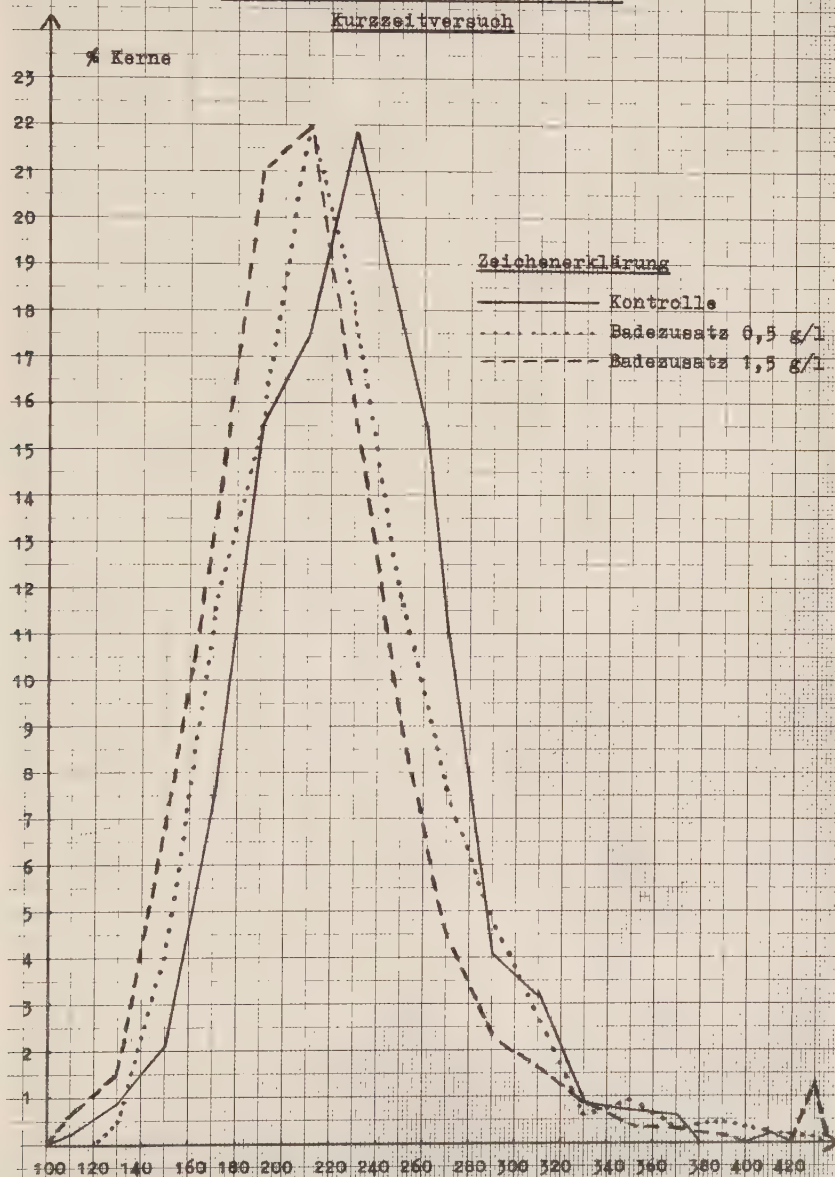
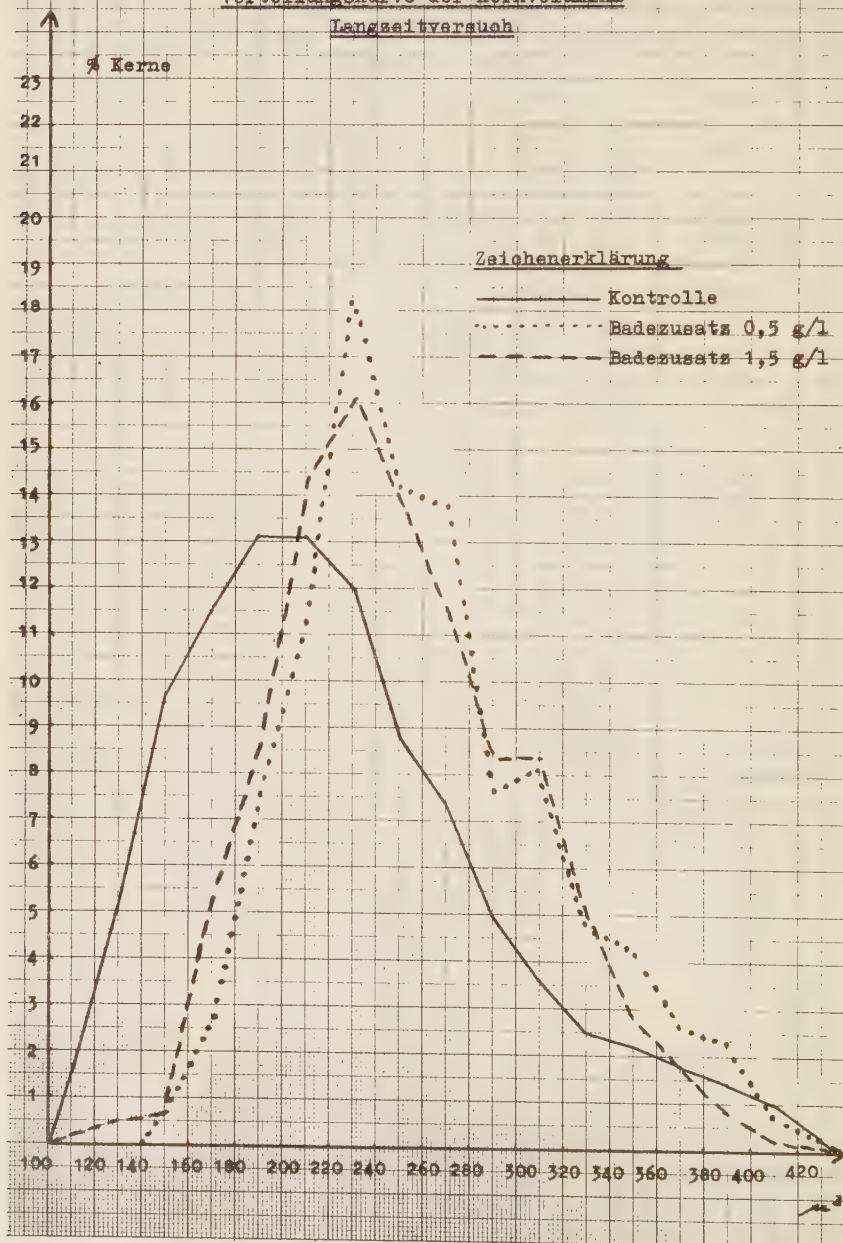


Abb.2

Verteilungskurve der KernvoluminaLangzeitversuch

Im Kurzzeitversuch (Tab.1) sind bei Verwendung des Badezusatzes die mittleren Summenvolumina für 200 Zellkerne pro Tier im Verhältnis zur Kontrolle kleiner. Dies ist am ausgeprägtesten bei der höchsten Salhuminkonzentration, so daß eine Konzentrationsabhängigkeit zu bestehen scheint. Berücksichtigt man für die Auswertung nicht nur die Mittelwerte, die aus sehr inhomogenen Einzeldaten resultieren können, sondern die mittleren Verteilungskurven je Kollektiv (Abb.1), dann ist zu ersehen, daß den im Verhältnis zur Kontrolle kleineren Mittelwerten der beiden Versuchskollektive auch eine Linksverschiebung der gesamten Kurvenflächen entspricht. Die Verteilungskurven der beiden Versuchsgruppen (kleinere und größere Salhuminkonzentration) unterscheiden sich untereinander allerdings nur wenig. Als bezeichnend kann angesehen werden, daß nach einmaliger Anwendung des Badezusatzes bei beiden Versuchskollektiven gegenüber der Kontrolle eine primäre, regressive Transformation, eine Kernverkleinerung unter die Norm, eintritt. Dies ist kenntlich an einer Verkleinerung der mittleren Summenvolumina und an einer Linksverschiebung der Verteilungskurven der Kerngrößen.

Nach öfters angewandter Badebehandlung (Langzeitversuch), bei der acht Bäder in vier Tagen verabfolgt wurden, wurden die mittleren Summenvolumina der Kerne pro Versuchsgruppe im Verhältnis zur Kontrolle größer (Tab.1). Dem entspricht auch eine Rechtsverschiebung der Verteilungskurven (Abb.2). Hier handelt es sich um eine progressive Transformation. Diese Beobachtung konnte bei beiden Versuchsgruppen gemacht werden (größere und kleinere Salhuminkonzentration). Die Unterschiede zwischen beiden waren allerdings nur sehr gering.

b. Die Veränderungen bei Reifungsvorgängen im Ovarialfollikel

In Tab.2 sind die Ergebnisse der ersten Versuchsserie wiedergegeben.

Tabelle 2: Der Einfluß der Badetemperatur auf das histologische Bild der Ovarialfollikel

Temp. Grad C	a	b	c	d	e	Temp. Grad C	a	b	c	d	e
20	55	(+)	(+)	+	2	30	75	+	0	0	1
	56	(+)	(+)	+	2		76	+	0	+	2
	57	(+)	0	(+)	1		77	+	(+)	+	2
	58	0	0	0	0		78	0	(+)	0	0
	59	+	0	+	2		79	0	(+)	0	0
	60	(+)	(+)	+	2		80	+	(+)	+	2
	61	+	+	+	3		81	+	0	+	2
	62	+	(+)	+	2		82	(+)	0	(+)	1
	63	+	(+)	(+)	2		83	+	(+)	+	2
	64	o	0	0	0		84	Tier ging ein			

Mittlerer Richtwert
= 1,60

Mittlerer Richtwert
= 1,33

25	65	+	(+)	(+)	2	35	85	0	0	(+)	0
	66	0	(+)	(+)	1		86	+	(+)	+	2
	67	0	0	(+)	0		87	+	+	+	3
	68	0	(+)	0	0		88	+	(+)	+	2
	69	(+)	0	0	0		89	+	(+)	+	2
	70	0	0	(+)	0		90	+	+	+	3
	71	0	0	(+)	0		91	(+)	0	+	1
	72	+	(+)	(+)	2		92	+	(+)	+	2
	73	+	(+)	0	1		93	0	(+)	+	1
	74	(+)	(+)	0	1		94	+	(+)	+	2

Mittlerer Richtwert
= 0,70

Mittlerer Richtwert
= 1,80

Zeichenerklärung zu Tab. 2:

a = Tiernummer

b = Follikelvergrößerung

c = Vorhandensein von "Kernschutt"

d = Hohlraumbildung

e = Quersumme als Richtwert

Aus den in Tab.2 wiedergegebenen Resultaten ist zu ersehen, daß der mittlere Richtwert als Ausdruck für das Ausmaß der histologischen Veränderung der Follikel (Reifungserscheinungen) mit steigender Badetemperatur von 25°C bis 30°C zunimmt. Eine Ausnahme bildet die Gruppe, die mit Wasser von 20°C gebadet worden war. Daß trotz der niederen Temperatur eine Stimulierung auftrat, könnte als Ausdruck eines unspezifischen Kältereizes angesehen werden. Dafür spräche auch das wegen der kleinen Tierzahl nicht auswertbare Resultat der mit Wasser von 15°C gebadeten Tiere. Auch hier lag der mittlere Richtwert mit 1,20 ziemlich hoch. Diese Vermutung bestätigte sich durch eine weitere Versuchsserie, bei der auch die Lufttemperatur konstant gehalten wurde.

Die statistische Berechnung obiger Aussage über den Einfluß der Badetemperatur ergab, daß die Differenz zwischen dem mittleren Richtwert der bei 25°C gebadeten Tiere und dem der Gruppe, die bei 35°C gebadet wurde, mit $t = 2,7227$ und $P = < 0,05$ ($> 0,02$) statistisch beweisend ist. Die anderen Vergleiche ergaben keine rechnerische Signifikanz.

Bei zwei weiteren Versuchsserien mit Kollektiven zu je 8 Tieren wurde eine Lufttemperatur von je 30°C (Brutschrank) und von 15°C ($13 - 17^{\circ}\text{C}$) gewählt.

Die Ergebnisse sind in Tab.3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Der Einfluß der Badetemperatur mit und ohne Badezusatz bei verschiedener Ausgangslage

Lufttemperatur 30 Grad C						Lufttemperatur 15 Grad C					
Versuch	a	b	c	d	e	Versuch	a	b	c	d	e
Kontr.	1	+	+	+	3	Kontr.	41	0	+	0	1
ohne	2	(+)	+	0	1	ohne	42	0	(+)	0	0
Bad	3	(+)	+	0	1	Bad	43	+	+	(+)	2
	4	(+)	+	(+)	2		44	+	+	(+)	2
	5	+	+	+	3		45	+	+	(+)	2
	6	0	(+)	0	0		46	0	0	0	0
	7	(+)	(+)	(+)	1		47	+	+	+	3
	8	0	0	0	0		48	0	+	0	1
Mittlerer Richtwert						Mittlerer Richtwert					
= 1,37						= 1,37					
Lufttemperatur 30 Grad C						Lufttemperatur 15 Grad C					
Versuch	a	b	c	d	e	Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	9	(+)	+	(+)	2	Wasser	49	0	0	+	1
30° C	10	(+)	+	0	1	30° C	50	0	(+)	0	0
ohne	11	(+)	(+)	(+)	1	ohne	51	(+)	(+)	0	1
Zusatz	12	+	+	(+)	2	Zusatz	52	+	+	+	3
	13	(+)	+	0	1		53	0	(+)	+	1
	14	+	+	+	3		54	+	+	+	3
	15	+	+	+	3		55	(+)	+	(+)	2
	16	+	+	0	2		56	(+)	+	0	1
Mittlerer Richtwert						Mittlerer Richtwert					
= 1,87						= 1,50					

Lufttemperatur 30 Grad C

Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	17	(+)	+	(+)	2
mit	18	(+)	+	(+)	2
Zusatz.	19	+	+	+	3
Temp.	20	0	+	0	1
30° C	21	0	(+)	0	0
	22	(+)	+	(+)	2
	23	Tier ging ein			
	24	Tier ging ein			

Mittlerer Richtwert

= 1,65

Lufttemperatur 15 Grad C

Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	57	(+)	+	+	2
mit	58	+	+	+	3
Zusatz.	59	+	+	(+)	2
Temp.	60	0	0	0	0
30° C	61	(+)	(+)	0	1
	62	0	+	0	1
	63	(+)	+	+	2
	64	+	+	+	3

Mittlerer Richtwert

= 1,75

Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	25	+	+	(+)	2
22° C	26	Tier ging ein			
ohne	27	+	+	(+)	2
Zusatz	28	Tier ging ein			
	29	+	(+)	+	2
	30	(+)	+	(+)	2
	31	+	+	+	3
	32	+	+	(+)	2

Mittlerer Richtwert

= 2,17

Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	65	(+)	+	+	2
22° C	66	Tier ging ein			
ohne	67	+	+	0	2
Zusatz	68	0	0	0	0
	69	(+)	+	(+)	2
	70	+	(+)	+	2
	71	+	(+)	0	1
	72	(+)	(+)	(+)	1

Mittlerer Richtwert

= 1,43

Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	33	(+)	+	0	1
22° C	34	(+)	+	(+)	2
mit	35	+	+	+	3
Zusatz	36	+	+	+	3
	37	+	+	+	3
	38	+	+	+	3
	39	(+)	+	(+)	2
	40	Tier ging ein			

Mittlerer Richtwert

= 2,43

Versuch	a	b	c	d	e
Wasser	73	+	+	0	2
22° C	74	(+)	+	(+)	2
mit	75	0	0	0	0
Zusatz	76	(+)	+	0	1
	77	(+)	+	0	1
	78	0	(+)	0	0
	79	(+)	(+)	0	1
	80	+	(+)	0	1

Mittlerer Richtwert

= 1,00

Zeichenerklärung siehe Tab.2.

Aus Tabelle 3 ist zu entnehmen, daß ohne besondere Badezusätze die höchsten mittleren Richtwerte immer mit einer Badetemperatur erreicht wurden, die der Lufttemperatur entgegengesetzt war, d.h. mit einer Badetemperatur von 22° C bei einer Lufttemperatur von 30° C und mit einer Badetemperatur von 30° C bei einer Lufttemperatur von 15° C. Im letzten Falle ist der Unterschied allerdings weniger deutlich ausgeprägt als bei dem erstgenannten Beispiel. In jedem Falle aber bewirkt das Bad als solches eine Stimulierung gegenüber den nicht behandelten Gruppen. Diese Beobachtungen bestätigen die im Anschluß an die erste Versuchsserie geäußerten Vermutungen über die Bedeutung des Temperatureizes.

Ferner kann gesagt werden, daß ein Badezusatz immer dann einen gleichsinnigen, d.h. stimulierenden Effekt hat, wenn die Wassertemperatur anders als die Lufttemperatur ist und daher als besonderer Reizfaktor wirkt. Das bedeutet, daß bei einer Lufttemperatur von 30° C durch den Badezusatz eine synergistische Wirkung mit der Wassertemperatur von 22° C erreicht wird und bei einer Lufttemperatur von 15° C eine solche in Verbindung mit einer Wassertemperatur von 30° C. Ist jedoch die Wassertemperatur der Lufttemperatur vergleichbar hoch, dann bewirkt der Badezusatz eine Hemmung des mittleren Richtwertes gegen den Versuch des Badens ohne Zusatz. Dies gilt sowohl für die Versuche mit einer Lufttemperatur von 30° C als auch für die mit einer Lufttemperatur von 15° C. Im letzten Falle ist sogar der mittlere Richtwert unter dem der nicht gebadeten Kontrolltiere.

5. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

a. Die Veränderungen des Transformationsbildes im Nebennierenrindengebiet

Eine einmalige Behandlung der Tiere ergab eine primäre Verkleinerung der Zellkerne, eine regressive Transformation. Bei protrahierter Anwendung des Badezusatzes schlug diese in eine gegenregulatorische, progressive Transformation um. Mit dem X-Test von VAN DER WAERDEN und NIEVERGELT ließen sich die Differenzen zwischen den Mittelwerten und der Kontrolle nicht sichern. Lediglich die Differenz zwischen der Kontrolle und der Verwendung der kleineren Salhuminkonzentration im Langzeitversuch kann bei der 2,5%-Schranke als schwach gesichert angesehen werden. Dieses Ergebnis ist verständlich, da die Abweichung von der Norm verhältnismäßig klein und dafür die Kollektive nicht genügend groß sind. Dennoch darf die Aussage als

beweisend gelten, da nicht nur die Mittelwerte, sondern auch die Verteilungskurven von zwei verschiedenen Versuchskollektiven sich gegenüber der Kontrollgruppe auf Badezusatz gleichsinnig verändern, und zwar sowohl in der primären regressiven als auch in der nachfolgenden progressiven Transformation. Zwischen den beiden Versuchsgruppen untereinander ist kein sehr deutlicher Unterschied zu erkennen.

Die ermittelten Resultate sind durch den Badezusatz "Salhumin" bedingt, da die Kontrolltiere ebenso lange und ebenso oft mit Wasser der gleichen Temperatur gebadet worden waren.

Der Ablauf der Kernvolumenveränderung entspricht also dem, der nach Gaben von Parasympathicomimetica eintritt, wobei eine primäre regressive Transformation von einer meist länger anhaltenden gegenregulatorischen progressiven Transformation gefolgt wird.

Da einer progressiven Transformation, also einer Kernvolumenvergrößerung über die Norm, eine erhöhte Nebennierenrindenfunktion entspricht (GILLISSEN und MERSCHKÖTTER), ist die therapeutische Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen verständlich. Allerdings dürfte dieser Effekt nicht mit einer in der Literatur gelegentlich erwähnten Vagotonie in Verbindung gebracht werden. Die Resultate der beschriebenen Tierversuche bestätigen auch die bei weiblichen Patienten gemachten Beobachtungen, daß eine erhöhte Ausschüttung von C-17-Ketosteroiden im Harn auftritt. Durch den Tierversuch wurde die primäre Reaktion des Transformationsbildes erfaßt, so daß die nachfolgenden Kernvolumenvergrößerungen über die Norm als eine Gegenregulation nach Fortsetzung der Behandlung angesehen werden können. Damit kann die manchmal nach Einleitung der Bädertherapie zunächst gesehene Verschlechterung und die bei Fortsetzung der Behandlung zunehmende Besserung rheumatischer Symptome erklärt werden.

b. Die Veränderungen bei Reifungsvorgängen im Ovarialfollikel

Gegen die Versuche über eine Beeinflussung der Ovarialfollikel könnte eingewandt werden, daß sich bei der Auswertung solcher histologischer und quantitativ im einzelnen schwer faßbarer Befunde verhältnismäßig leicht ein subjektiver Fehler einschleicht. Dieser zweifellos mögliche Fehler wurde dadurch ausgeschlossen, daß die Bewertungsart nach drei Kriterien vorher festgelegt wurde und die Präparate im sogenannten Blindversuch mit verschlüsselten Bezeichnungen ausgewertet wurden.

Bei der ersten Versuchsserie mit Kollektiven zu $n = 10$ ergab sich ein statistisch beweisender Unterschied eines mittleren Richtwertes. Dies war nicht der Fall bei der letzten Versuchsserie zu $n = 8$. Dennoch dürfen die Resultate als nicht zufallsbedingt angesehen werden. Dafür sprechen die vergleichbaren Ergebnisse mit der ersten und zweiten Versuchsserie sowie die im letzten Falle völlig gleichsinnige Reaktion der Versuchskollektive, ausgedrückt durch den mittleren Richtwert, in Abhängigkeit von der Ausgangslage (Lufttemperatur) bei einer Auswertung im Blindversuch.

Die damit bei infantilen Mäusen festgestellte Beschleunigung von Reifungsvorgängen im Ovarialfollikel kann zwar im Kollektiv deutlich sichtbar gemacht werden, jedoch ist das Ausmaß dieser Erscheinungen verhältnismäßig gering und auf jeden Fall nicht vergleichbar einer durch Choriongonadotropin ausgelösten beschleunigten Reifung.

Alle Veränderungen bewegen sich im Bereich der Reaktion 1 der Aschheim-Zondek-Reaktion (Follikelvergrößerung, Ansätze echter Follikelbildung, verstärktes Auftreten von "Kernschutt" im Follikelzentrum).

Tierexperimentelle Untersuchungen erleichtern eine biologische Aussage durch die einheitliche Abgrenzung der Versuchsbedingungen und geben für medizinische Fragestellungen wichtige Hinweise. Es muß aber klinischen Untersuchungen vorbehalten bleiben, in welchem Ausmaß die hier beschriebenen experimentellen Erhebungen eine klinische Bedeutung haben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Tierexperiment wurde versucht, eine objektive Aussage über die Wirkung von Bädern zu machen. Als Badezusatz wurde salizylierte Huminsäure verwendet.

a. Das Transformationsbild der Nebennierenrinde nach Bäderbehandlung

Die einmalige Anwendung des Bades im Tierversuch mit Meerschweinchen ergab eine Kernvolumenverkleinerung im Gebiet der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, eine regressive Transformation. Bei protrahierter Bäderbehandlung schlug diese in eine progressive Transformation um, eine Kernvolumenvergrößerung, als Ausdruck einer Gegenregulation. Da das Transformationsbild in Relation zur Funktion gesetzt werden kann, wurden diese Ergebnisse nicht nur zur Erklärung der Bäderwirkung im allgemeinen, sondern auch zur Deutung der oft beobachteten anfänglichen Verschlechterung mit nachfolgender Besserung rheumatischer Beschwerden nach fortgesetzter Bädertherapie herangezogen.

b. Die Reifungsvorgänge im Ovarialfollikel infantiler Mäuse nach Bäderbehandlung

Bei infantilen Mäusen wurde gezeigt, daß der unspezifische Temperaturreiz von Bädern in Abhängigkeit von der Ausgangslage (Lufttemperatur) zu einer Stimulierung von Reifungsvorgängen der Ovarialfollikel führt. Badezusätze haben dann einen gleichgerichteten, synergistischen Effekt, wenn die Badetemperatur von der Temperatur der Ausgangslage möglichst erheblich abweicht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BÖCKER-RIESE, B. Inaugural-Dissertation, Mainz 1952
2. BOHNENKAMP, H. Zeitschr. f. d. ges. phys. Therapie,
Bd. 43, Heft 2
3. BOGUTH, W. Med. Welt 13, 1 (1951)
LANGENDORFF, H.
TONUTTI, E.
4. FELLINGER, K. Med. Klinik 27, 949 (1953)
SCHMID, J.
5. GILLISSEN, G. Med. Klinik 48/23, 806 (1953)
6. GILLISSEN, G. 60. Tagung d. dtsh. Ges. Innerer Medizin,
München 1954
7. GILLISSEN, G. Zbl. Bakt. 1 Orig. 160, 239 (1953)
MERSCHKÖTTER, A.
8. HELMREICH, W. Fortschritte d. Therapie 11 (1933)
9. HILLER, E. Med. Monatsschrift 5, 302 (1952)
10. HILLER, E. Med. Monatsschrift 3, 154 (1952)
11. HILLER, E. Dtsch. med. Wschr. 27/28, 856 (1952)
12. HILLER, E. Dtsch. med. Wschr. 19, 691 (1953)
13. HILLER, E. Münchener med. Wschr. 22, 629 (1954)
14. HORWITZ, E. Therapie d. Gegenw. 7, (1931)
15. KÜNZLER, F. L. Münchener med. Wschr. 18, 819 (1959)
16. MÜLLER, R. Med. Klinik 45 (1932)
17. MUNTER, S. D. prakt. Arzt 3, (1930)
18. NOTHMANN, W. Klin. Wschr. 8, 302 (1933)
WOLFF, M.
19. PEEMÖLLER, Fr. Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 178/1, 86 (1935)
LUND, O.
20. SCHÄFER, O. Med. Welt 4, (1932)
SCHÄFER, H. O.
21. SCHMID, J. Med. Klinik 24, 849 (1953)
22. SPIEGELHOFF, B. Intern. Rheumakongr. Genf 1953
23. VAN DER WAERDEN, "Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mit-
NIEVERGELT tels x-Test u. Zeichentest". Springer-Verlag,
Berlin-Heidelberg 1956

Herr Dr. Dr. Busanny - Caspari, Oberarzt am hiesigen pathologischen Institut, untersuchte die mikroskopischen Veränderungen der Ovarialfollikel. Für seine liebenswürdige Unterstützung und Hilfe möchte ich ihm recht herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 9. Dezember 1933 wurde ich als Sohn des Patentanwalts Dipl. Ing. Walter Kuborn und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Roth, in Düsseldorf geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule in Hanau/M. besuchte ich, nach längerem Aussetzen, bedingt durch Evakuierung, 8 Jahre das humanistische Domgymnasium in Fulda.

Am 8. Mai 1954 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg immatrikuliert.

In den beiden ersten Semestern, bis zu meinem Wechsel nach Marburg/L. 1955, war ich vorwiegend Hörer der Philosophischen Fakultät. Nach dem Physikum 1957 wechselte ich zur Johannes Gutenberg-Universität nach Mainz. Ich beabsichtige, dort im Wintersemester 1960/61 mein Staatsexamen abzulegen.

